

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CẢI THIỆN MỘT SỐ TRIỆU CHỨNG RỐI LOẠN TIÊU HÓA CỦA BACIMIX VÀ LABMIX TRÊN CÁC BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 7

Hoàng Văn Lý¹, Nguyễn Mạnh Ái¹
Vũ Quang Tuấn¹, Phạm Văn Dũng^{1*}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng cải thiện tình trạng rối loạn tiêu hóa của chế phẩm BaciMix và LabMix.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên mở nhãn trên 80 bệnh nhân rối loạn tiêu hóa (gồm nhóm bệnh BAC: 40 bệnh nhân điều trị bằng BaciMix và nhóm bệnh LAB: 40 bệnh nhân điều trị bằng LabMix) và 80 bệnh nhân không rối loạn tiêu hóa (gồm nhóm chứng BAC: 40 bệnh nhân sử dụng BaciMix và nhóm chứng LAB: 40 bệnh nhân sử dụng LabMix), tại Bệnh viện Quân y, từ tháng 3 đến tháng 9/2023.

Kết quả: Bệnh nhân đa số từ 60 tuổi trở lên (nhóm bệnh BAC: 82,5%, nhóm bệnh LAB: 60,0%, nhóm chứng BAC: 77,5% và nhóm chứng LAB: 70,0%); tỉ lệ bệnh nhân nam giới nhiều hơn so với nữ giới (nhóm bệnh BAC: 3/1; nhóm bệnh LAB: 1,67/1; nhóm chứng BAC: 2,33/1; nhóm chứng LAB: 2,33/1). Trên các bệnh nhân rối loạn tiêu hóa, hầu hết các triệu chứng lâm sàng đều giảm sau khi dùng chế phẩm BAC và LAB, khác biệt với $p < 0,05$ (trừ triệu chứng táo bón). Tình trạng loạn khuẩn trong phân giảm rõ rệt ở cả 2 nhóm bệnh và 2 nhóm chứng sau khi dùng chế phẩm BAC và LAB so với trước điều trị (khác biệt với $p < 0,05$).

Kết luận: Chế phẩm BaciMix và LabMix có tác dụng cải thiện các triệu chứng rối loạn tiêu hóa và cải thiện tình trạng loạn khuẩn phân so với trước điều trị.

Từ khóa: Probiotic, rối loạn tiêu hóa.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the effect of improving digestive disorders of BaciMix and LabMix.

Subjects and methods: Randomized open-label intervention study on 80 patients with digestive disorders (including BAC group: 40 patients treated with BaciMix and LAB group: 40 patients treated with LabMix) and 80 patients without digestive disorders (including BAC control group: 40 patients using BaciMix and LAB control group: 40 patients using LabMix), at the 7 Military Hospital, from March to September 2023.

Results: Most patients were 60 years old or older (BAC group: 82.5%, LAB group: 60.0%, BAC control group: 77.5% and LAB control group: 70.0%); The proportion of male patients was higher than that of female patients (BAC group: 3/1; LAB group: 1.67/1; BAC control group: 2.33/1; LAB control group: 2.33/1). In patients with digestive disorders, most clinical symptoms were reduced after using BAC and LAB preparations, different with $p < 0.05$ (except constipation symptoms). The state of dysbiosis in the stool was significantly reduced in both disease groups and 2 control groups after using BAC and LAB preparations compared to before treatment (different with $p < 0.05$).

Conclusions: BaciMix and LabMix preparations have the effect of improving symptoms of digestive disorders and improving the state of dysbiosis in the stool compared to before treatment.

Keywords: Probiotic, digestive disorders.

Chịu trách nhiệm nội dung: Phạm Văn Dũng, Email: bsdungv7@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/7/2024; mời phản biện khoa học: 8/2024; chấp nhận đăng: 11/12/2024.

¹Bệnh viện Quân y 7.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hệ vi sinh vật đường ruột ở người có từ 1.000 đến 1.150 loài, với khoảng 10^{14} vi khuẩn; tổng khối lượng từ 1-1,5 kg [1]. Probiotic (*Bacillus*, *Lactobacilli*) là các vi sinh vật sống, có thể mang đến những tác dụng có lợi cho sức khỏe vật chủ

khi phát triển với số lượng thích hợp [2]. Một số tác động có lợi của chế phẩm probiotic đã được chứng minh, gồm ức chế vi sinh vật có hại, làm phong phú thành phần hệ vi sinh vật đường ruột, tăng khả năng miễn dịch của vật chủ, kích thích hoạt động của đại thực bào tiết ra protein miễn dịch

IgA, thông qua tế bào T để sinh ra các loại cytokine khác nhau như Interferon (IFN- γ), IL-10, IL-4... [3]. Những tác dụng có lợi cho sức khỏe của probiotic được thể hiện rõ hơn khi vật chủ mắc một số bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là tác dụng làm giảm các triệu chứng tiêu chảy, hội chứng ruột kích thích... Vì vậy, nghiên cứu tạo ra các chế phẩm probiotic ứng dụng trong chăm sóc, bảo vệ sức khỏe có ý nghĩa rất lớn trong đời sống và y học. Theo khuyến cáo của FAO/WHO, sau khi các chế phẩm probiotic được đánh giá độ an toàn và hoạt tính in vitro thì cần đánh giá trên mô hình động vật thực nghiệm, tiếp đến là thử nghiệm trên người tình nguyện.

Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu phân lập và tuyển chọn các chủng vi khuẩn từ thực phẩm lên men dùng cho nghiên cứu phát triển thực phẩm chức năng/probiotic, như nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền phân lập 54 chủng vi khuẩn probiotic từ 24 mẫu thực phẩm chức năng, phổ biến trong đó là các chủng thuộc *Bacillus*, *Lactobacillus* [4]. Các nghiên cứu trong nước hiện đang có xu hướng tập trung phân lập, tuyển chọn định hướng, ứng dụng chế phẩm probiotic trong sản xuất thực phẩm chức năng hay ứng dụng trong chăn nuôi và nuôi trồng thủy sản. Mặt khác, các nghiên cứu đơn lẻ chỉ tập trung vào một số đặc tính probiotic của các chủng vi khuẩn khác nhau, không tập trung vào một chủng cụ thể để bảo đảm chủng đó thỏa mãn các yêu cầu về tính an toàn, hiệu quả của probiotic. Chưa có nghiên cứu nào đưa ra được một hồ sơ chủng vi sinh vật theo hướng dẫn quốc tế (WHO/FAO) đạt độ tin cậy cho phát triển sản phẩm thương mại dùng cho thực phẩm chức năng.

Từ các chế phẩm probiotic (BaciMix và LabMix) đã được chứng minh tính an toàn trong phòng thí nghiệm và trên động vật thực nghiệm (đề tài “Nghiên cứu đánh giá vai trò cải thiện tích cực hệ vi sinh vật đường ruột và tăng cường miễn dịch của chế phẩm probiotic” mã số ĐTDL.CN-61/19), chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá mức độ cải thiện một số triệu chứng rối loạn tiêu hóa của chế phẩm BaciMix (BAC) và LabMix (LAB).

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: 80 bệnh nhân (BN) có rối loạn tiêu hóa và 80 BN không có rối loạn tiêu hóa, điều trị tại Bệnh viện Quân y 7, từ tháng 3-9/2023. Loại trừ các BN đã dùng kháng sinh hoặc thuốc kháng nấm trong 4 tuần trước khi nhập viện điều trị; BN suy dinh dưỡng; BN dị dạng đường tiêu hóa; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Vật liệu nghiên cứu: chế phẩm probiotic, gồm BaciMix (BAC) và LabMix (LAB). Mỗi lọ BAC hàm lượng 1g mật độ 3×10^9 CFU/g chủng *Bacillus*

subtilis BS 304.04 và *Bacillus coagulans* BC 304.06. Mỗi lọ LAB hàm lượng 1g mật độ 3×10^9 CFU/g chủng *Lactobacillus acidophilus* LA 304.17, *Lactobacillus casei* LC 304.08 và *Bifidobacterium bifidum* BF 304.98.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: can thiệp nhẵn mở ngẫu nhiên.

- Chẩn đoán rối loạn tiêu hóa theo tiêu chuẩn ROME IV và Quyết định số 5642/QĐ-BYT của Bộ Y tế về “Hướng dẫn chẩn đoán xử trí một số bệnh truyền nhiễm” [5, 6].

- Cỡ mẫu: áp dụng công thức tính cỡ mẫu sau:

$$n = \frac{2[(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})\delta]^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Trong đó, n là cỡ mẫu mỗi nhóm nghiên cứu; α là sai lầm loại 1, xác định là 5% (từ đó tính được $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$); β là sai lầm loại 2, xác định là 20% (từ đó tính được $Z_{1-\beta} = 0,83$); $\mu_1 - \mu_2$ là sự khác biệt mong muốn giữa 2 nhóm tại thời điểm kết thúc can thiệp (theo Scholtens P.A [7], lấy 2 giá trị là 56,9% và 45,5%). Sau khi tính thêm 20% đối tượng có thể bỏ cuộc, tổng số mẫu cho mỗi nhóm dự kiến là 37-40 đối tượng. Trong nghiên cứu này, mỗi nhóm nghiên cứu là 40 BN.

- Phương pháp tiến hành nghiên cứu:

+ Khám, ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm tất cả các BN.

+ Chia ngẫu nhiên 80 BN rối loạn tiêu hóa thành 2 nhóm: nhóm bệnh BAC (40 BN - điều trị bằng BAC, liều 1g/ngày x 10 ngày) và nhóm bệnh LAB (40 BN - điều trị bằng LAB, liều 1g/ngày x 10 ngày).

+ Chia ngẫu nhiên 80 BN không có rối loạn tiêu hóa thành 2 nhóm: nhóm chứng BAC (40 BN - điều trị bằng BAC, liều 1g/ngày x 10 ngày) và nhóm chứng LAB (40 BN - điều trị bằng LAB, liều 1g/ngày x 10 ngày).

+ Các BN dùng thuốc điều trị bệnh chính theo chỉ định của bác sĩ, kèm theo chế phẩm probiotic. Sau 10 ngày điều trị, đánh giá lại các triệu chứng lâm sàng và kết quả các xét nghiệm.

- Các chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Triệu chứng lâm sàng: đau bụng, chướng bụng, buồn nôn, chán ăn, tiêu chảy, táo lỏng thất thường hoặc táo bón.

+ Các thông số xét nghiệm (trước và sau điều trị): huyết học, sinh hóa (AST, ALT, ure, glucose, creatine, protein, albumin); soi tươi phân đánh giá tình trạng loạn khuẩn qua tỉ lệ trực khuẩn Gram âm/Gram dương (nếu < 70/30 là có loạn khuẩn [8]); định lượng TNF α và IL6 (bằng phương pháp ELISA, tại Đại học Quốc gia Hà Nội).

- Xử lý số liệu: bằng các thuật toán thống kê và phần mềm Microsoft Excel 2013, SPSS 20.0. So sánh giá trị trung bình của hai biến chuẩn bằng hai test Paired Sample T-Test và One Way ANOVA; so sánh sự khác biệt của các biến định tính bằng kiểm định Chi-Square. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Đạo đức: đề tài là giai đoạn thực nghiệm trên người thuộc Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Quốc gia, mã số ĐTĐL.CN 61/19 đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Viện Vi sinh vật và Công nghệ sinh học, Đại học Quốc gia Hà Nội (số 03:2021/VNU-IMBT).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới tính của nhóm nghiên cứu

Tuổi	Nhóm bệnh		Nhóm chứng	
	BAC (n = 40)	LAB (n = 40)	BAC (n = 40)	LAB (n = 40)
< 40	1 (2,5%)	4 (10,0%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)
Từ 40-59	6 (15,0%)	12 (30,0%)	6 (15,0%)	9 (22,5%)
≥ 60	33 (82,5%)	24 (60,0%)	31 (77,5%)	28 (70,0%)
Trung bình	66,9 ± 10,1	58,3 ± 15,8	63 ± 14,1	62,75 ± 13,7
p	0,047			
Tỉ lệ BN nam/nữ	3/1	1,67/1	2,33/1	2,33/1

Đa số BN ở các nhóm nghiên cứu từ 60 tuổi trở lên. Tuổi trung bình của BN nhóm bệnh BAC là 66,9 ± 10,1 tuổi; nhóm bệnh LAB là 58,3 ± 15,8 tuổi. Khác biệt về tuổi ở các nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Tỉ lệ BN nam ở các nhóm đều nhiều hơn BN nữ.

Bảng 2. Sự thay đổi một số chỉ số xét nghiệm hóa sinh trước và sau điều trị

Chỉ số xét nghiệm	Nhóm bệnh BAC				Nhóm bệnh LAB			
	Ngày 1		Ngày 10		Ngày 1		Ngày 10	
	Trung vị	Min-Max	Trung vị	Min-Max	Trung vị	Min-Max	Trung vị	Min-Max
Ure (mmol/l)	5	2,8-11,6	5	3,1-7,8	5,3	2,8-10,9	5,3	2,5-10,5
Creatinine (μmol/l)	87,4	54,6-149,6	86,6	61,6-112,1	83	65-116,1	83,4	59,2-114,3
Glucose (mmol/l)	4,5	3,5-8,6	4,8	4,1-6,9	4,9	3,9-11,2	4,9	3,6-11
AST (U/l)	27,3	16,7-62,8	29,2	16,7-58,3	27,9	19,3-56,3	29,6	19,2-55,9
ALT (U/l)	21,9	10,2-82,3	25,9	11,4-80,2	26	13,9-62,1	28,4	12,5-60
Albumin (g/l)	40,4	31,8-47,8	40	33,4-47,8	38	33-48,1	40	32,5-49

Kết quả các chỉ số xét nghiệm sinh hóa như ure, creatine, AST, ALT, albumin ở nhóm bệnh BAC và nhóm bệnh LAB nằm trong giới hạn bình thường trước và sau điều trị.

Bảng 3. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị probiotic ở các BN rối loạn tiêu hóa

Triệu chứng	Nhóm bệnh BAC (n = 40)		p	Nhóm bệnh LAB (n = 40)		p
	Ngày 1	Ngày 10		Ngày 1	Ngày 10	
Đau bụng	32 (80,0%)	7 (17,5%)	< 0,001	36 (90,0%)	11 (27,5%)	< 0,001
Tiêu chảy	12 (30,0%)	0	< 0,001	13 (32,5%)	1 (2,5%)	< 0,001
Táo bón	9 (22,5%)	3 (7,5%)	0,06	12 (30,0%)	5 (12,5%)	0,06
Táo lỏng thất thường	17 (42,5%)	2 (5,0%)	< 0,001	14 (35,0%)	1 (2,5%)	< 0,001
Chướng bụng	17 (42,5%)	5 (12,5%)	0,003	14 (35,0%)	2 (5,0%)	0,001
Buồn nôn	8 (20,0%)	0	0,03	8 (20,0%)	0	0,003
Chán ăn	23 (57,5%)	12 (30,0%)	0,01	26 (65,0%)	10 (25,0%)	< 0,001

Hầu hết các triệu chứng rối loạn tiêu hóa như đau bụng, tiêu chảy, chướng bụng, buồn nôn, chán ăn đều giảm rõ rệt sau khi dùng chế phẩm BAC và LAB, khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 4. Sự thay đổi tình trạng loạn khuẩn trong phân trước và sau điều trị

Nhóm	Ngày 1 (n = 40)	Ngày 10 (n = 40)	p
Nhóm bệnh BAC	26 (65,0%)	1 (2,5%)	< 0,001
Nhóm bệnh LAB	34 (85,0%)	1 (2,5%)	< 0,001
Nhóm chứng BAC	12 (30,0%)	0	< 0,001
Nhóm chứng LAB	24 (60,0%)	4 (10,0%)	< 0,001

Tình trạng loạn khuẩn trong phân giảm rõ rệt sau khi nhóm bệnh và nhóm chứng dùng chế phẩm BAC và LAB. Khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 5. Sự thay đổi về TNF α và IL6 trong máu trước và sau đợt điều trị của nhóm bệnh

Nhóm		Ngày 1		Ngày 10		p
		Trung vị	Min-Max	Trung vị	Min-Max	
TNF α	Nhóm bệnh BAC	24,3	20-55,1	25,2	19,7-50,8	0,69
	Nhóm bệnh LAB	9	5,8-13,2	8,1	5,8-11,8	0,32
IL6	Nhóm bệnh BAC	2,9	1,2-297,4	2,1	0,3-168,6	0,66
	Nhóm bệnh LAB	2,1	1,2-15,6	2,8	1,1-202,1	0,24

Không thấy sự khác biệt về nồng độ TNF α và IL6 ở nhóm bệnh trước và sau điều trị ($p > 0,05$).

Bảng 6. Sự thay đổi về TNF α và IL6 trong máu trước và sau đợt điều trị của nhóm chứng

Nhóm		Ngày 1		Ngày 10		p
		Trung vị	Min-Max	Trung vị	Min-Max	
TNF α	Nhóm chứng BAC	30,43	20,1-58	21,54	19,7-23,4	< 0,001
	Nhóm chứng LAB	25,74	22-32,8	14,58	10-21,1	< 0,001
IL6	Nhóm chứng BAC	1,41	0,7-2,01	1,71	1-2,91	< 0,001
	Nhóm chứng LAB	1,98	1,1-3	2,31	0,9-11,6	0,04

Giá trị TNF α giảm và IL6 tăng ở nhóm chứng sau điều trị, khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN

- Tuổi: BN nghiên cứu hầu hết đều từ 60 tuổi trở lên (nhóm bệnh BAC: 82,5%, nhóm bệnh LAB: 60,0%, nhóm chứng BAC: 77,5% và nhóm chứng LAB: 70,0%). Trong đó, tuổi trung bình lớn nhất là BN nhóm bệnh BAC ($66,9 \pm 10,1$ tuổi), nhỏ nhất là nhóm bệnh LAB ($58,3 \pm 15,8$ tuổi). Khác biệt về tuổi ở BN các nhóm bệnh so với BN các nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

- Giới tính: tỉ lệ BN nam giới ở các nhóm đều cao hơn so với nữ giới (tỉ lệ BN nam/nữ nhóm bệnh BAC: 3/1; nhóm bệnh LAB: 1,67/1; nhóm chứng BAC: 2,33/1; nhóm chứng LAB: 2,33/1). Probiotic được tìm ra lần đầu tiên vào cuối thế kỉ XIX và ứng dụng rất nhiều trong y học. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu hệ thống nào về giá trị thương mại và

doanh số các chế phẩm probiotic. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã đánh giá lượng chế phẩm probiotic được dùng nhiều nhất cho lĩnh vực thức ăn chăn nuôi, thực phẩm chức năng và sữa lên men.

- Triệu chứng rối loạn tiêu hóa: sau 10 ngày điều trị bằng probiotic, các triệu chứng rối loạn tiêu hóa như đau bụng, rối loạn phân ở nhóm bệnh BAC và nhóm bệnh LAB đều giảm, đặc biệt là triệu chứng tiêu chảy (gần như không còn) và triệu chứng buồn nôn (sau điều trị không còn trường hợp nào). Khác biệt các triệu chứng trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ (trừ triệu chứng táo bón). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Schnadower D năm 2021 [9]. Chúng tôi thấy các triệu chứng rối loạn tiêu hóa giảm sau điều trị và có thể coi đây là những bằng chứng quan trọng trong đánh giá mức độ cải thiện các triệu chứng lâm sàng của probiotic trong điều trị các bệnh lí rối loạn tiêu hóa liên quan đến nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.

- Xét nghiệm cận lâm sàng: qua phân tích các chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu, chúng tôi nhận thấy các chỉ số xét nghiệm như ure, creatinine, AST và ALT trên nhóm bệnh BAC và nhóm bệnh LAB, nhóm chứng BAC và nhóm chứng LAB thay đổi của không đáng kể trước và sau điều trị ($p > 0,05$). Điều này cho thấy các chế phẩm probiotic sử dụng trong nghiên cứu khá an toàn với gan, thận. Tuy nhiên, cần có nghiên cứu với số lượng mẫu lớn hơn, trong thời gian dài hơn để đánh giá chính xác về tính an toàn của hai chế phẩm trên.

- Xét nghiệm phân: chúng tôi đánh giá tình trạng loạn khuẩn ruột bằng kỹ thuật soi tươi. Kết quả cho thấy, sau điều trị bằng probiotic 10 ngày, tình trạng loạn khuẩn trong phân giảm ở cả 4 nhóm nghiên cứu, khác biệt có ý nghĩa thống kê trước và sau điều trị, với $p < 0,05$. Việc đánh giá tình trạng loạn khuẩn trong phân chủ yếu dựa vào tỉ lệ giữa trực khuẩn Gram âm/Gram dương (loạn khuẩn phân khi tỉ lệ Gram âm $> 70\%$ và hoặc Gram dương $> 30\%$) [10].

- Sự thay đổi về TNF α và IL6: TNF α là một pyrogen nội sinh, có thể gây sốt, chết tế bào apoptotic, suy nhược, viêm, ức chế sự hình thành khối u, sao chép virus và đáp ứng với nhiễm trùng máu thông qua các tế bào sản xuất IL1 và IL6. Mặt khác, TNF α có vai trò chính trong việc điều hòa các tế bào miễn dịch. Trong nghiên cứu này, chúng tôi định lượng TNF α và IL6 trong máu trước và sau điều trị ở các nhóm nghiên cứu. Kết quả cho thấy có sự thay đổi nồng độ IL6 trong máu ở BN nhóm bệnh BAC và nhóm bệnh LAB không có ý nghĩa thống kê trước và sau điều trị bằng probiotic ($p > 0,05$). Nhưng ở nhóm chứng BAC và nhóm chứng LAB, nồng độ IL6 tăng, nồng độ TNF α giảm so với trước khi điều trị, khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Wang K và cộng sự (nồng độ TNF α giảm sau 6 tháng sử dụng một loại chế phẩm probiotic [11]).

5. KẾT LUẬN

Chế phẩm BaciMix và LabMix đường uống có tác dụng cải thiện một số triệu chứng rối loạn tiêu hóa (đau bụng, tiêu chảy, táo bón...) trên lâm sàng và cải thiện tình trạng loạn khuẩn phân, khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aureli P, Capurso L, Castellazzi A.M, et al (2011), "Probiotics and health: an evidence-based review", *Pharmacol Res.*, 63 (5): 366-76.
2. Ganguly N.K, Bhattacharya S.K, Sesikeran B, et al (2011), "ICMR-DBT guidelines for evaluation of probiotics in food", *Indian J Med Res.*, 134 (1): 22-5.

3. Batatinha H, Tavares-Silva E, Leite G.S.F, et al (2020), "Probiotic supplementation in marathonists and its impact on lymphocyte population and function after a marathon: a randomized placebo-controlled double-blind study", *Sci Rep.*, 10 (1): 18777.
4. Nguyễn Thị Huyền, Trịnh Thị Thùy Linh, Nhữ Thị Hà và CS (2014), "Khảo sát thành phần vi sinh và các đặc tính probiotic của các sản phẩm men tiêu hóa trên thị trường", *Tạp chí Khoa học và Phát triển*, 1: 65-72.
5. Schmulson M.J, Drossman D.A (2017), "What Is New in Rome IV", *J Neurogastroenterol Motil*, 23 (2): 151-163.
6. Bộ Y tế (2015), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh truyền nhiễm*.
7. Scholtens P.A, Alles M.S, Bindels J.G, et al (2006), "Bifidogenic effects of solid weaning foods with added prebiotic oligosaccharides: a randomised controlled clinical trial", *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 42 (5): 553-9.
8. Bộ Y tế (2013), *Quyết định số 26/QĐ-BYT ngày 03/01/2013 của Bộ Y tế, ban hành Hướng dẫn quy trình chuyên ngành kỹ thuật vi sinh y học, Vi hệ đường ruột*, 51.
9. Phạm Văn Dũng, Nguyễn Văn Chuyên, Hoàng Văn Lý và CS (2023), "Nghiên cứu kết quả điều trị trĩ nội bằng phương pháp thắt vòng cao su qua nội soi hậu môn ống cứng, tại Bệnh viện Quân y 7", *Tạp chí Y học Quân sự*, (363): 25-28.
10. Wilkins L.J., Monga M., and Miller A.W. (2019). Defining Dysbiosis for a Cluster of Chronic Diseases. *Scientific Reports*. 9(1): 12918.
11. Wang I.K, Wu Y.Y, Yang Y.F, et al (2015), "The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial", *Benef Microbes*, 6 (4): 423-30. □



Hình 1. Chế phẩm BAC và LAB.